

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 d, 5/42  
A 61 k, 27/00

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 q, 24  
30 h, 2/36

10

11

# Offenlegungsschrift 2 347 196

21

Aktenzeichen: P 23 47 196.7

22

Anmeldetag: 19. September 1973

43

Offenlegungstag: 28. März 1974

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 19. September 1972

33

Land: Großbritannien

31

Aktenzeichen: 43387-72

54

Bezeichnung: Neue Benzofuranderivate, diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und Verfahren zu deren Herstellung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Labaz, Paris

Vertreter gem. § 16 PatG: Wirth, P., Dipl.-Ing.; Dannenberg, G.E.M., Dipl.-Ing.;  
Schmied-Kowarzik, V., Dr.; Weinhold, P., Dr.; Gudel, D., Dr.;  
Pat.-Anwälte, 6000 Frankfurt

72

Als Erfinder benannt: Descamps, Marcel, Crainhem; Gubin, Jean, Brüssel; Claeys, Norbert,  
Hamme (Belgien)

DI 234/190

ORIGINAL INSPECTED

Dipl.-Ing. P. WIRTH · Dr. V. SCHMIED-KOWARZIK

Dipl.-Ing. G. DANNENBERG · Dr. P. WEINHOLD · Dr. D. GÜDEL

TELEFON (0611) 281134  
287014

6 FRANKFURT AM MAIN  
GR. ESCHENHEIMER STRASSE 39

Br. 122

Wd/Sch

L A B A Z

Avenue Pierre 1er de Serbie 39

F-75 Paris 8<sup>e</sup>

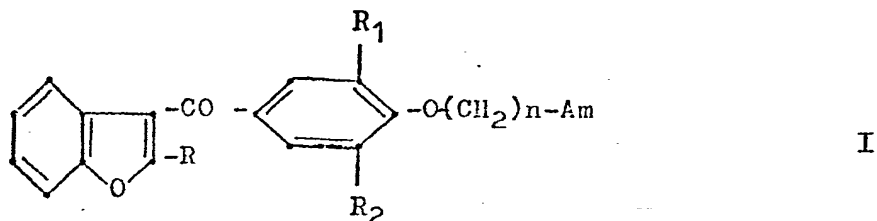
Frankreich

Neue Benzofuranderivate, diese enthaltende  
pharmazeutische Zusammensetzungen und  
Verfahren zu deren Herstellung.

409813/1184

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Benzofuranderivate und auf diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie auf ein Verfahren zur Herstellung dieser Benzofuranderivate.

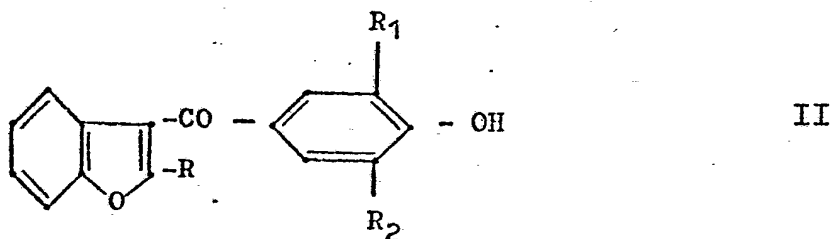
Die erfindungsgemäßen Benzofuranderivate sind Verbindungen der allgemeinen Formel:



worin R eine verzweigt- oder geradkettige Alkylgruppe mit etwa 1 - 4 Kohlenstoffatomen oder eine Cyclohexylgruppe;  $R_1$  und  $R_2$ , die gleich sind, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige Alkylgruppe mit etwa 1 - 3 Kohlenstoffatomen; Am eine Dimethylamino-, Diäthylamino-, Di-n-propylamino-, Di-n-butylamino-, Piperidin-, N-Methyl-piperazin-, N-Äthyl-piperazin-, N-n-Propyl-piperazin-, N-Phenyl-piperazin-, Methyl-n-butylamino-, Äthyl-n-butylamino-, Methylamino-, Äthylamino-, n-Propylamino-, Iso-propylamino- oder n-Butylaminogruppe und n eine ganze Zahl von etwa 3 bis einschließlich 6 bedeuten;

und die pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze von diesen.

Die Verbindungen der Formel 1 können hergestellt werden, indem man - vorzugsweise in einem inerten organischen Medium, wie z.B. Dimethylformamid - ein Alkalimetallsalz, vorzugsweise das Kalium- oder Natriumsalz, eines in geeigneter Weise substituierten Benzofuranderivats der allgemeinen Formel:



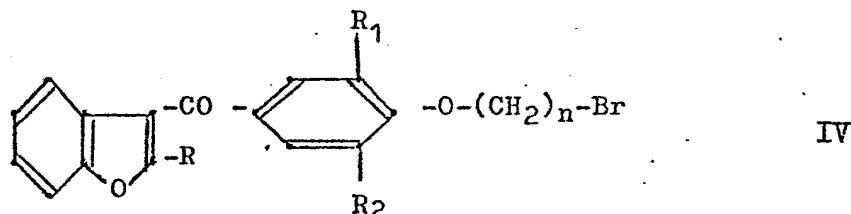
worin R, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> dieselben Bedeutungen wie in Formel I haben,

mit einem Dibromalkan der allgemeinen Formel:



worin n die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat,

kondensiert, um eine durch Bromalkoxy substituierte Verbindung der allgemeinen Formel:



worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und n die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben,

zu erhalten, und anschließend die Verbindung der Formel IV mit einem Amin der allgemeinen Formel:



worin Am die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat,

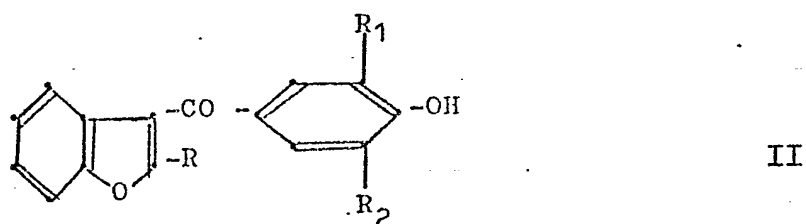
kondensiert - und zwar vorteilhafterweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Benzol - , um das erwünschte Benzofuranderivat der Formel I zu erhalten, welches man

409813/1184

ORIGINAL INSPECTED

gegebenenfalls mit einer geeigneten Säure umsetzen kann, um das entsprechende pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalz zu erhalten.

Die Verbindungen der Formel I, worin n die Zahl 3 ist und Am dasselbe wie oben, mit Ausnahme der sekundären Aminogruppen, bedeutet, können auch hergestellt werden, indem man ein Alkalimetallsalz, vorzugsweise das Kalium- oder Natriumsalz, eines in geeigneter Weise substituierten Benzofuranderivats der allgemeinen Formel:



worin R, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben,

vorzugsweise in einem inerten organischen Medium, wie z.B. Benzol oder Dichloräthan, mit einem Alkylaminoderivat der allgemeinen Formel:



worin Z ein Halogenatom oder eine Tosyloxygruppe und Am eine Dimethylamino-, Diäthylamino-, Di-n-propylamino-, Di-n-butylamino-, Piperidin-, N-Methyl-piperazin-, N-Äthyl-piperazin-, N-n-Propyl-piperazin-, N-Phenyl-piperazin-, Methyl-n-butylamino- oder Äthyl-n-butylaminogruppe bedeuten,

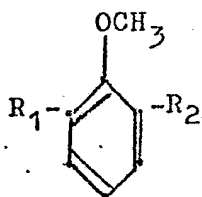
oder mit einem Säureadditionssalz von diesem kondensiert, um die erwünschte Verbindung der Formel I zu erhalten, die man dann gegebenenfalls mit einer geeigneten Säure umsetzen kann, um ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz des Benzofuranderivats der Formel I zu erhalten.

409813/1184

ORIGINAL INSPECTED

Die Verbindungen der Formel II, worin  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff bedeuten, sind entweder bekannte Verbindungen, die in der Britischen Patentschrift Nr. 836 272 beschrieben worden sind, oder sie können nach den in der genannten Patentschrift beschriebenen Verfahren aus den entsprechenden 2-substituierten Benzofuranen hergestellt werden.

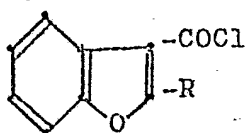
Die Verbindungen der Formel II, worin  $R_1$  und  $R_2$  jeweils eine geradkettige Alkylgruppe mit etwa 1 - 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, können hergestellt werden, indem man ein 2,6-Dialkyl-anisol der allgemeinen Formel:



VII

worin  $R_1$  und  $R_2$  die obengenannte Bedeutung haben,

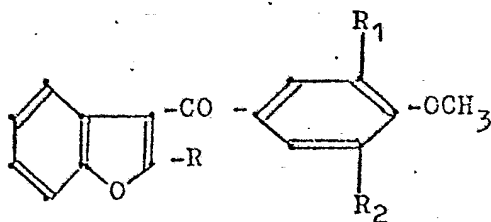
durch eine Friedel-Crafts-Reaktion mit einem 3-Carboxy-benzofuransäurechlorid der allgemeinen Formel:



VIII

worin R die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat,

kondensiert, um das entsprechende 3-Anisoyl-benzofuran der allgemeinen Formel:



IX

ORIGINAL INSPECTED

409813/1184

worin  $R$ ,  $R_1$  und  $R_2$  die vorgenannte Bedeutung haben,

zu erhalten. Die Verbindungen der Formel IX werden dann mit Pyridinhydrochlorid entmethyliert, um die entsprechende Verbindung der Formel II zu ergeben.

Die Anisole der Formel VII, worin  $R_1$  und  $R_2$  Methyl oder Äthyl bedeuten, sind bereits bekannt; sie wurden von Baldwin und Robinson in "J.Chem.Soc." 1264 (1934) bzw. von N.I. Shrukin, L.A. Erivanskaya und V.V. An. Vestnik in "Moskov Univ., Ser. Mat., Mekh., Astron., Fiz. i. Khim.", 12, No. 5, 125 (1957) veröffentlicht. Das Anisol, worin  $R_1$  und  $R_2$  n-Propyl bedeuten, kann durch das Verfahren hergestellt werden, das in der vorgenannten Literaturstelle in "J.Chem.Soc." beschrieben worden ist.

Die Verbindungen der Formel VIII können durch bekannte Verfahren aus den entsprechenden Benzofuransäuren synthetisiert werden, die nach dem von R. Royer, E. Bisagni und C. Hudry in "Bull.Soc.Chim.Fr.", 933 (1961) beschriebenen Verfahren hergestellt werden können.

Die erfindungsgemäßen Benzofuranderivate besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und eignen sich besonders zur Behandlung von Angina pectoris.

Anti-Angina-Präparate auf der Basis von Benzoyl-substituierten Benzofuranen werden bereits seit einer Reihe von Jahren erprobt, und es wurden dabei zwei sehr erfolgreiche Anti-Angina-Präparate entwickelt, nämlich

- a) 2-Äthyl-3-(3,5-dijod-4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran, das lange Zeit als Mittel gegen Angina pectoris verwendet wurde und unter verschiedenen Markennamen erhältlich ist, wovon "Amplivix" am weitesten verbreitet ist, und

- b) 2-n-Butyl-3-(3,5-dijod-4- $\beta$ -N-diäthylaminoäthoxy-benzoyl)-benzofuran, das sich in vieler Hinsicht Amplivix gegenüber als überlegenes Anti-Angina-Mittel erwiesen hat und das bereits seit längerer Zeit in beträchtlichem Umfang klinisch verwendet wird und unter dem Markennamen "Cordarone" erhältlich ist.

Diese zwei Verbindungen wurden aufgrund ihrer hervorragenden Wirksamkeit auf dem Gebiet der Angina pectoris, verglichen mit den anderen Verbindungen der entsprechenden Reihen, zu welchen sie gehören, für die klinische Verwendung ausgewählt. Die Reihe der Verbindungen, zu der Amplivix gehört, wird in der Britischen Patentschrift Nr. 836 272 der Anmelderin beschrieben, und die Reihe der Verbindungen, zu der Cordaron gehört, in der Britischen Patentschrift Nr. 995 367 der Anmelderin.

Ein Studium dieser früheren Patentbeschreibungen zeigt, daß es in jeder dieser Reihen Verbindungen gibt, die einen Benzoylring aufweisen, der in der 3- und 5-Stellung entweder durch ein Halogen- oder durch ein Wasserstoffatom substituiert ist. Aus der Tatsache, daß die Verbindung, die von jeder Reihe für die klinische Verwendung ausgewählt worden ist, jeweils einen Benzoylring mit 2 Jodsubstituenten aufweist, kann man schließen, daß das Benzofuran nur dann den erforderlichen Wirksamkeitsgrad für die erfolgreiche Verwendung als Anti-Angina-Präparat aufweist, wenn der Benzoylring derart substituiert ist.

Dieser Rückschluß wird durch neuere Untersuchungen der Anmelderin bestätigt, welche in der Belgischen Patentschrift Nr. 766 392 und der entsprechenden OLS Nr. 21 30 480 beschrieben worden sind. In diesen Patentschriften werden auch Benzofurane mit Anti-Angina-Wirksamkeit beschrieben, die einen substituierten Benzoylring haben. In diesem Fall sind die Substituenten des Benzoylrings jedoch streng auf Halogene beschränkt, und auch hier werden diejenigen Verbindungen bevorzugt, die 2 Jodsubstituenten aufweisen.



Es ist eine anerkannte medizinische Regel, daß man - falls irgend möglich - jodhaltige Präparate am besten vermeidet. Die regelmäßige Verabreichung einer jodhaltigen Substanz kann zu unerwünschten Nebenwirkungen führen, insbesondere hinsichtlich der einwandfreien Funktion der Schilddrüse. Außerdem erschweren derartige Präparate außerordentlich eine genaue Untersuchung der Schilddrüse.

Die Schwierigkeit bestand deshalb darin, geeignete Anti-Angina-Präparate zu finden, die einen ausreichenden therapeutischen Wirkungsgrad besitzen, um sie klinisch zu verwenden, die jedoch keine Jodsubstituenten haben.

Aus dem Stande der Technik mußte geschlossen werden, daß man derartige Präparate normalerweise nicht aus Benzofuranen mit Benzoylringen herstellen kann, da es notwendig schien, die Benzoylgruppe mit 2 Jodsubstituenten zu substituieren, um eine geeignete Anti-Angina-Wirksamkeit zu erhalten.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß man, wenn man das Jodatome durch Wasserstoff oder eine niedrigere Alkylgruppe ersetzt, Verbindungen erhält, die in pharmakologischer Hinsicht alle nötigen Eigenschaften besitzen, die sie zu einem hervorragenden Ersatzpräparat für die bereits bestehenden Verbindungen mit 2 Jodsubstituenten machen. Im Fall von Wasserstoff ist diese Entdeckung genau das Gegenteil von dem, was man nach den bisherigen Erfahrungen mit den Anti-Angina-Präparaten der "Amplivix"- und "Cordarone"-Reihen normalerweise erwartet hätte. Im Fall der niederen Alkylgruppen handelt es sich um eine völlig neue Konzeption, die durch den Stand der Technik in keiner Weise nahegelegt worden war.

Zu den bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen zählen die folgenden:

2-Cyclohexyl-3-(4-γ-di-n-butylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran (Verbindung 1),

2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4- $\gamma$ -di-n-butylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran (Verbindung 2) und

2-n-Propyl-3-(3,5-dimethyl-4- $\gamma$ -di-n-butylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran (Verbindung 3)

und die pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze von diesen, z.B. die Hydrochloride. Diese Salze werden normalerweise zum Untersuchen der pharmakologischen Eigenschaften der Verbindungen verwendet.

Da die Verbindungen der in den oben genannten belgischen und deutschen Patentschriften beschriebenen Reihe nicht nur sehr wirksam sind, sondern auch in chemischer Hinsicht in enger Beziehung zu den erfindungsgemäßen Verbindungen stehen, wurden Vergleichsversuche mit den oben genannten bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen und der wichtigsten bevorzugten Verbindung der vorgenannten belgischen und deutschen Patentschriften , nämlich 2-n-Butyl-3-(3,5-dijod-4- $\gamma$ -dimethylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran, in Form des entsprechenden Hydrochlorids (Verbindung Z) durchgeführt.

Es wurden die unter den Bezeichnungen A, B, C und D in den genannten belgischen und deutschen Patentschriften ausführlich beschriebenen Versuchsmethoden verwendet, die hier kurz erläutert werden sollen:

Versuch A: Die Verbindung wird dem normalen, anästhesierten Hund intravenös verabreicht und die Verminderung der Herzfrequenz in Prozent, bezogen auf den Anfangswert der Herzfrequenz, notiert.

Versuch B: Das Verfahren gemäß Versuch A wird wiederholt, jedoch wird diesmal die Verminderung des Blutdrucks in Prozent, bezogen auf den Anfangsdruck, notiert.

Versuch C: Die Herzfrequenz eines atropinisierten Hundes wird durch Verabreichung von Isoprenalin beschleunigt und

2347196

die Differenz zwischen der maximal beschleunigten Herzfrequenz und der anfänglichen Herzfrequenz notiert und in Prozent, bezogen auf die anfängliche Herzfrequenz, ausgedrückt. Diese Prozentzahl kann als X bezeichnet werden. Wenn die Wirkung des Isoprenalins verschwunden ist, werden dem Tier die zu untersuchenden Verbindungen sowie nochmals die gleiche Menge Isoprenalin wie zuvor verabreicht. Die Differenz zwischen der maximal beschleunigten Herzfrequenz und der Herzfrequenz vor der zweiten Verabreichung von Isoprenalin wird notiert und in Prozent, bezogen auf die letztgenannte Herzfrequenz, ausgedrückt. Diese Prozentzahl kann mit Y bezeichnet werden. Danach wird Y von X abgezogen und das Ergebnis als Prozentsatz von X notiert.

Versuch D: Es wird das gleiche Verfahren wie in Versuch C angewendet, um die Wirksamkeit der zu untersuchenden Verbindungen hinsichtlich der Verringerung von durch Adrenalin erhöhtem Blutdruck bei dem atropinisierten Hund zu bestimmen.

In der ersten Versuchsreihe wurden intravenöse Injektionen von 10 mg/kg der zu untersuchenden Verbindungen angewendet, und es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen 1, 2 und 3 ebenso wirksam waren wie die hauptsächlich bevorzugte Verbindung der oben genannten belgischen und deutschen Patentschriften, d.h. Verbindung Z. Alle vier Verbindungen bewirkten eine Verminderung der Herzfrequenz von wenigstens 40 % im Versuch A, eine Verminderung des Blutdrucks von wenigstens 20 % im Versuch B und entsprechende Verminderungen von wenigstens 50 % in den Versuchen C und D.

Danach wurden Versuche durchgeführt, wobei je eine intravenöse Dosis von nur 5 mg/kg der zu untersuchenden Verbindungen verabreicht wurde. In diesen Versuchen wurde gefunden, daß bei Verabreichung von 5 mg/kg die erfindungsgemäßen Verbindungen 1, 2

2347196

und 3 im Versuch A eine Verminderung der Herzfrequenz um 30 % bewirkten, während die Ergebnisse in den Versuchen B, C und D etwa die gleichen wie bei Verabreichung einer Dosis von 10 mg/kg waren. Mit der Verbindung Z erhielt man im Versuch A eine Verminderung der Herzfrequenz um 15 %, im Versuch B eine Verminderung des Blutdrucks um 10 % und in den Versuchen C und D entsprechende Verminderungen um 35 %. Diese Ergebnisse zeigen, daß man entgegen allen Erwartungen mit einer intravenös verabreichten Dosis von 5 mg/kg der erfindungsgemäßen Verbindungen 1, 2 und 3 eine Wirkung erzielen kann, die sich im Vergleich mit der Wirkung einer intravenös verabreichten Dosis von 10 mg/kg der Verbindung Z als sehr günstig erweist.

Angina pectoris ist eine der Erkrankungen, die am schwierigsten zu behandeln sind, hauptsächlich deshalb, da dabei viele psychologische Faktoren eine Rolle spielen. Aus diesem Grunde ist es sicherlich nicht möglich, ein einziges Präparat zu entwickeln, das in allen Fällen hundertprozentig wirksam ist. Es ist daher absolut notwendig, daß der Arzt eine Auswahl an Präparaten zur Verfügung hat, aus welcher er das Präparat auswählen kann, das sich für den speziellen Fall am besten eignet. Außerdem kommt es sehr häufig vor, daß es der Arzt aus verschiedenen Gründen für vorteilhaft hält, das Präparat zu wechseln, um eine spezielle Phase der Krankheit wirksamer zu bekämpfen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen bieten sich gerade als solche Ersatzpräparate an und liefern dem Arzt aufgrund ihrer außerordentlichen Wirksamkeit die verschiedenartigen "Waffen", die er benötigt, um z.B. dem Angina-pectoris-Patienten Erleichterung zu verschaffen.

Es wurden auch akute Toxizitätsversuche an Mäusen und Ratten durchgeführt.

Bei Ratten wurde der LD<sub>50</sub>-Wert für die Verbindungen 2 und 3 im Fall von intragastrischer Verabreichung bei 3000 mg/kg und 3250 mg/kg und im Fall von intraperitonealer Verabreichung

409813/1184

ORIGINAL INSPECTED

2347196

für jede Verbindung bei 400 mg/kg ermittelt. Diese Ergebnisse erhielt man nach siebentägiger Beobachtung.

Die Verbindung 1 ergab einen  $LD_{50}$ -Wert von 2750 mg/kg bei intragastrischer Verabreichung und nach 12-tägiger Beobachtung und einen entsprechenden Wert von 240 mg/kg bei intraperitonealer Verabreichung nach 7-tägiger Beobachtung.

Bei Mäusen betrug der  $LD_{50}$ -Wert der Verbindung 2 = 2500 mg/kg bei intragastrischer Verabreichung nach 7-tägiger Beobachtungsdauer.

Diese verschiedenen Ergebnisse zeigen, daß die Sicherheitsspanne zwischen der Dosis, die zur Erreichung einer optimalen Wirkung benötigt wird, und der toxischen Dosis sehr groß ist.

Für therapeutische Zwecke werden die erfindungsgemäßen Verbindungen normalerweise in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet, die in Form von Dosierungseinheiten vorliegen können, welche für die gewünschte Verabreichungsform geeignet sind. So kann die pharmazeutische Zusammensetzung beispielsweise für die orale Verabreichung in Form von Tabletten oder Dragées oder Hart- oder Weich-Gelatinekapseln oder für die rektale Verabreichung in Form von Suppositorien vorliegen.

Unabhängig von der Form, in der die Zusammensetzung verwendet wird, umfaßt die pharmazeutische Zusammensetzung normalerweise wenigstens eine der Verbindungen der Formel I oder ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz von diesen, in Verbindung mit einem geeigneten pharmazeutischen Träger, der z.B. eine oder mehrere der folgenden Substanzen umfassen kann: Milchzucker, Stärken, Talkum, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Alginsäure, kolloidales Siliziumoxyd und Geschmacksstoffe.

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung:

409813/1184

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 1

2347196

Herstellung von 2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4- $\gamma$ -di-n-butylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid

a) Herstellung von 2-Äthyl-3-chlorcarbonyl-benzofuran

In einem 250-ml-Kolben wurden 1 Stunde lang 19 g (0,1 Mol) 2-Äthyl-3-carboxy-benzofuransäure (Schmelzpunkt 117°C) und 100 ml Thionylchlorid unter Rückfluß erhitzt. Der Überschuß an Thionylchlorid wurde abdestilliert und der Rückstand unter 14 mm Hg destilliert.

Man erhielt 15,1 g 2-Äthyl-3-chlorcarbonyl-benzofuran (Schmelzpunkt: 34°C), was einer Ausbeute von 72,5 % entspricht.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsprodukte, wurden die nachfolgend aufgeführten Verbindungen hergestellt:

<u>Verbindung</u>	<u>Schmelzpunkt °C</u> <u>oder Brechungsindex</u>
aus 2-Methyl-3-carboxy-benzofuransäure:	
2-Methyl-3-chlorcarbonyl-benzofuran	55
aus 2-n-Propyl-3-carboxy-benzofuransäure:	
2-n-Propyl-3-chlorcarbonyl-benzofuran	29
aus 2-Isopropyl-3-carboxy-benzofuransäure:	
2-Isopropyl-3-chlorcarbonyl-benzofuran	53
aus 2-n-Butyl-3-carboxy-benzofuransäure:	
2-n-Butyl-3-chlorcarbonyl-benzofuran	$n_D^{27} = 1.5606$
aus 2-Cyclohexyl-3-carboxy-benzofuransäure:	
2-Cyclohexyl-3-chlorcarbonyl-benzofuran	68

2347196

b) Herstellung von 2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4-methoxy-benzoyl)-benzofuran

In einen 1/2-Liter-Kolben, der mit einem mechanischen Rührer ausgestattet war, wurden 31,3 g (0,15 Mol) 2-Äthyl-3-chlor-carbonyl-benzofuran, 20,4 g (0,15 Mol) 2,6-Dimethyl-anisol und 120 ml 1,2-Dichloräthan gegeben. Die Lösung wurde im Eisbad auf 5°C abgekühlt, danach wurden 30 g (0,225 Mol) Aluminiumchlorid nach und nach unter Rühren zugegeben, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur zwischen 5 und 10°C blieb. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Mischung auf Zimmertemperatur erwärmt, und sie wurde 16 Stunden lang gerührt. Der auf diese Weise gebildete Komplex wurde mit 120 ml einer 5n Salzsäure aufgelöst. Die organische Phase wurde abdekantiert, mit einer Natriumhydroxydlösung und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wurde das Lösungsmittel abgedampft und der erhaltene Rückstand unter 0,3 mm Hg destilliert.

Man erhielt 30,9 g 2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4-methoxybenzoyl)-benzofuran (Schmelzpunkt 175 - 180°C), was einer Ausbeute von 66 % entspricht.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsprodukte, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Verbindung

2-Methyl-3-(3,5-dimethyl-4-methoxybenzoyl)-benzofuran	Schmelzpunkt 86°C
2-n-Propyl-3-(3,5-dimethyl-4-methoxybenzoyl)-benzofuran	ölig - nicht kristallisiert
2-n-Butyl-3-(3,5-dimethyl-4-methoxybenzoyl)-benzofuran	Siedepunkt 180°C/ 0,2 mm Hg
2-Äthyl-3-(3,5-diäthyl-4-methoxybenzoyl)-benzofuran	ölig - nicht kristallisiert

409813/1184

2-n-Butyl-3-(3,5-diäthyl-4-methoxy-benzoyl)-benzofuran	ölig - nicht kristallisiert
2-Isopropyl-3-(3,5-dimethyl)-4-methoxy-benzoyl)-benzofuran	ölig - nicht kristallisiert
2-Cyclohexyl-3-(3,5-dimethyl-4-methoxy-benzoyl)-benzofuran	Siedepunkt 185°C/ 0,06 mm Hg
2-n-Propyl-3-(3,5-diäthyl-4-methoxy-benzoyl)-benzofuran	ölig - nicht kristallisiert
2-Äthyl-3-(3,5-di-n-propyl-4-methoxy-benzoyl)-benzofuran	ölig - nicht kristallisiert
2-n-Propyl-3-(3,5-di-n-propyl-4-methoxy-benzoyl)-benzofuran	ölig - nicht kristallisiert
2-n-Butyl-3-(3,5-di-n-propyl-4-methoxy-benzoyl)-benzofuran	ölig - nicht kristallisiert

c) Herstellung von 2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran

In einen 1/2-Liter-Kolben wurden 30,9 g (0,1 Mol) 2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4-methoxy-benzoyl)-benzofuran und 150 g Pyridinhydrochlorid gegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten lang auf 220°C erhitzt und dann auf leicht angesäuertes Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann zur Trockene abgedampft.

Man erhielt 24,3 g 2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran mit einem Schmelzpunkt von 148°C nach dem Umkristallisieren aus Petroläther (Siedepunkt: 100 - 120°C), was einer Ausbeute von 82,5 % entspricht.



Nach dem oben beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsprodukte, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

<u>Verbindung</u>	<u>Schmelzpunkt °C</u>
2-Methyl-3-(3,5-dimethyl-4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran	139
2-n-Propyl-3-(3,5-dimethyl-4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran	128
2-Isopropyl-3-(3,5-dimethyl-4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran	146
2-n-Butyl-3-(3,5-dimethyl-4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran	139
2-Äthyl-3-(3,5-diäthyl-4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran	147
2-n-Butyl-3-(3,5-diäthyl-4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran	112
2-Cyclohexyl-3-(3,5-dimethyl-4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran	167
2-n-Propyl-3-(3,5-diäthyl-4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran	100
2-Äthyl-3-(3,5-di-n-propyl-4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran	107
2-n-Propyl-3-(3,5-di-n-propyl-4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran	104
2-n-Butyl-3-(3,5-di-n-propyl-4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran	77

2347196

d) Herstellung von 2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-brompropoxy-benzoyl)-benzofuran

Eine Suspension von 8,83 g (0,03 Mol) 2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran und 8,5 g (0,06 Mol) Kaliumcarbonat in 100 ml Dimethylformamid wurde 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt. Dann wurden zu dieser Mischung 30,3 g (0,15 Mol) 1,3-Di-brompropan gegeben, und es wurde weitere 72 Stunden gerührt. Das Reaktionsmedium wurde danach mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und zur Trockene abgedampft. Der erhaltene ölige Rückstand wurde durch Chromatographie an einer Säule mit neutralem Aluminiumoxyd gereinigt.

Man erhielt 8,6 g 2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-brompropoxy-benzoyl)-benzofuran, was einer Ausbeute von 69 % entspricht.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsprodukte, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

<u>Verbindung</u>	<u>Schmelzpunkt °C</u>
2-n-Propyl-3-(3,5-diäthyl-4-γ-brompropoxy-benzoyl)-benzofuran	71
2-Äthyl-3-(3,5-di-n-propyl-4-γ-brompropoxy-benzoyl)-benzofuran	ölig - nicht kristallisiert
2-n-Propyl-3-(3,5-di-n-propyl-4-γ-brompropoxy-benzoyl)-benzofuran	ölig - nicht kristallisiert
2-n-Butyl-3-(3,5-di-n-propyl-4-γ-brompropoxy-benzoyl)-benzofuran	ölig - nicht kristallisiert

ORIGINAL INSPECTED

409813/1184

2347196

e) Herstellung von 2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-di-n-butylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid

Zu einer Lösung, die 8,6 g (0,02 Mol) 2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-brompropoxy-benzoyl)-benzofuran, das man nach dem oben beschriebenen Verfahren erhalten hatte, in 40 ml Benzol enthielt, wurden 12,9 g (0,1 Mol) Di-n-butylamin gegeben. Die Mischung wurde 7 Tage lang bei 40°C umgesetzt und anschließend mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und unter Vakuum abgedampft, wobei darauf geachtet wurde, daß der Überschuß an Amin entfernt wurde. Der erhaltene ölige Rückstand wurde mit trockenem Äther aufgenommen, und das Hydrochlorid des erwünschten Produkts wurde durch Zugabe einer ätherischen Lösung von Chlorwasserstoffsäure ausgefällt.

Man erhielt 3,8 g 2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-di-n-butylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid (Schmelzpunkt: 110°C), was einer Ausbeute von 38 % entspricht.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsprodukte, wurden die nachstehend aufgeführten Verbindungen hergestellt:

<u>Verbindung</u>	<u>Schmelzpunkt °C</u>
2-n-Propyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-di-n-butylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	101
2-n-butyl-3-(3,5-diäthyl-4-γ-di-n-propylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	109
2-n-Propyl-3-(3,5-diäthyl-4-γ-di-n-propylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	113

<u>Verbindung</u>	<u>2347196</u> <u>Schmelzpunkt °C</u>
2-n-Propyl-3-(3,5-diäthyl-4-γ-di-n-butyl-aminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	93.
2-Äthyl-3-(3,5-di-n-propyl-4-γ-di-n-propyl-aminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	132
2-Äthyl-3-(3,5-di-n-propyl-4-γ-di-n-butylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	118
2-n-Propyl-3-(3,5-di-n-propyl-4-γ-di-n-propyl-aminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	124 - 125
2-n-Propyl-3-(3,5-di-n-propyl-4-γ-di-n-butyl-aminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	107
2-n-Butyl-3-(3,5-di-n-propyl-4-γ-di-n-propyl-aminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	74
2-n-Butyl-3-(3,5-di-n-propyl-4-γ-di-n-butyl-aminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	78

## Beispiel 2

### Herstellung von 2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-di-n-propylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid

In einen 250-ml-Kolben, der mit einem mechanischen Rührer ausgestattet war, wurden 4,41 g (0,015 Mol) 2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran, 6,21 g (0,045 Mol) wasserfreies Kaliumkarbonat, 90 ml 1,2-Dichloräthan und 2 ml Wasser gegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, dann ließ man sie abkühlen. Nun wurden 3,10 g (0,0175 Mol) 1-Chlor-3-di-n-propylamino-propan zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 8 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, und dann wurde das Lösungsmittel abgedampft. Der erhaltene Rückstand wurde in Äther

ORIGINAL INSPECTED

409813/1184

2347196

und Wasser aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und mit einer Lösung von Chlorwasserstoffsäure in Äther behandelt.

Man erhielt 3,75 g 2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-di-n-propylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 158°C nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat, was einer Ausbeute von 53 % entspricht.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsprodukte, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

<u>Verbindung</u>	<u>Schmelzpunkt °C</u>
2-Methyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-di-n-propyl-aminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	155
2-Methyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-di-n-butylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	147
2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-diäthylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	130
2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-di-n-butylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	110
2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-piperidinpropoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	181
2-n-Propyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-di-n-propylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	130
2-n-Propyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-di-n-butylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	101
2-Isopropyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-di-n-propylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	129

409813/1184

ORIGINAL INSPECTED

<u>Verbindung</u>	<u>2347196</u> <u>Schmelzpunkt °C</u>
2-n-Butyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-diäthylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	79.
2-n-Butyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-di-n-propylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	129
2-n-Butyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-di-n-butylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	81
2-Äthyl-3-(3,5-diäthyl-4-γ-di-n-propylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	101
2-n-Butyl-3-(3,5-diäthyl-4-γ-di-n-propylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	109
2-n-Butyl-3-(3,5-diäthyl-4-γ-di-n-butylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	118
2-Äthyl-3-(3,5-diäthyl-4-γ-di-n-butylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	131
2-n-Butyl-3-(3,5-diäthyl-4-γ-diäthylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	126
2-Cyclohexyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-di-n-butylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	140
2-Cyclohexyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-di-n-propylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	142

### Beispiel 3

Herstellung von 2-n-Butyl-3-(4-γ-di-n-butylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid

In einen 1-Liter-Kolben, der mit einem mechanischen Rührer ausgestattet war, wurden 29,4 g (0,1 Mol) 2-n-Butyl-3-(4-hydroxy-

ORIGINAL INSPEC LD

409813/1184

2347196

benzoyl)-benzofuran und danach 27,6 g (0,2 Mol) wasserfreies Kaliumcarbonat und 300 ml Dimethylformamid gegeben. Die erhaltene Mischung wurde 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt, worauf dann 51 ml (0,5 Mol) 1,3-Dibrompropan auf einmal zugegeben wurden. Es wurde wieder 16 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt, und dann wurden 600 ml Wasser in das Reaktionsmedium gegeben. Die organische Phase wurde abdekantiert und die wässrige Phase mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wurde dann zu der organischen Phase gegeben, und die erhaltene Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter Vakuum zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde schließlich durch Chromatographie an einer Säule mit neutralem Aluminiumoxyd gereinigt. Man erhielt 27,5 g 2-n-Butyl-3-(4- $\gamma$ -brompropoxy-benzoyl)-benzofuran in Form eines Öls, was einer Ausbeute von 66 % entspricht.

Zu einer Lösung von 9,6 g (0,023 Mol) des so erhaltenen Produkts in 150 ml Benzol wurden 7,6 ml (0,046 Mol) Di-n-butylamin zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 12 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, dann ließ man sie abkühlen. Die sich bildende Ausfällung wurde entfernt, und die Benzollösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und sorgfältig abgedampft, um den Überschuß an Amin zu entfernen. Der dabei erhaltene ölige Rückstand wurde mit trockenem Äther aufgenommen, und das Hydrochlorid des erwünschten Produkts wurde durch Zugabe einer Chlorwasserstoffsäurelösung in Äther zu der ätherischen Lösung ausgefällt.

Man erhielt 5,7 g 2-n-Butyl-3-(4- $\gamma$ -di-n-butylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid (Schmelzpunkt: 102°C), was einer Ausbeute von 50 % entspricht.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsprodukte, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

<u>Verbindung</u>	<u>Schmelzpunkt °C</u>
2-Cyclohexyl-3-(4-γ-di-n-butylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	117
2-n-Butyl-3-(4-γ-N-methylbutylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	114 - 117
2-n-Butyl-3-(4-γ-N-methylpiperazinpropoxy-benzoyl)-benzofuran-dihydrochlorid	220
2-n-Butyl-3-(4-γ-N-äthylpiperazinpropoxybenzoyl)-benzofuran-dihydrochlorid	225
2-n-Butyl-3-(4-γ-N-propylpiperazinpropoxy-benzoyl)-benzofuran-dihydrochlorid	240
2-n-Butyl-3-(4-γ-N-phenylpiperazinpropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	148
2-n-Butyl-3-(4-γ-N-äthylbutylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	70

#### Beispiel 4

#### Herstellung von 2-Äthyl-3-(4-γ-di-n-propylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid

In einen 250-ml-Kolben, der mit einem mechanischen Rührer ausgestattet war, wurden 5,32 g (0,02 Mol) 2-Äthyl-3-(4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran, 8,18 g (0,06 Mol) wasserfreies Kaliumcarbonat, 120 ml 1,2-Dichloräthan und 1 ml Wasser gegeben. Das Reaktionsmedium wurde 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, dann ließ man es abkühlen; danach wurden 3,7 g (0,02 Mol) 1-Chlor-3-di-n-propylamino-propan zugegeben und die Reaktionsmischung nochmals 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der erhaltene Rückstand mit Äther und

ORIGINAL INSPECTED



2347196

Wasser aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und anschließend mit einer Lösung von Chlorwasserstoffsäure in Äther behandelt.

Man erhielt 6,2 g 2-Äthyl-3-(4-γ-di-n-propylaminopropoxybenzoyl)-benzofuran-hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 106°C nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat, was einer Ausbeute von 71,15 % entspricht.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsprodukte, wurden die nachstehend aufgeführten Verbindungen hergestellt:

<u>Verbindung</u>	<u>Schmelzpunkt °C</u>
2-Methyl-3-(4-γ-di-n-propylaminopropoxybenzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	95
2-Isopropyl-3-(4-γ-di-n-propylaminopropoxybenzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	101
2-n-Butyl-3-(4-γ-di-n-propylaminopropoxybenzoyl)-benzofuran-oxalat	107 - 111
2-n-Butyl-3-(4-γ-di-n-butylaminopropoxybenzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	103
2-Methyl-3-(4-γ-di-n-butylaminopropoxybenzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	107
2-Äthyl-3-(4-γ-di-n-butylaminopropoxybenzoyl)-benzofuran-oxalat	94
2-Isopropyl-3-(4-γ-di-n-butylaminopropoxybenzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	67
2-Cyclohexyl-3-(4-γ-di-n-propylaminopropoxybenzoyl)-benzofuran-oxalat	117

409813/1184

ORIGINAL INSPECTED

<u>Verbindung</u>	<u>2347196</u>	<u>Schmelzpunkt °C</u>
2-Cyclohexyl-3-(4-γ-di-n-butylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat		117
2-n-Propyl-3-(4-γ-di-n-propylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat		116 - 121
2-n-Propyl-3-(4-γ-di-n-butylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat		87 - 90
2-n-Butyl-3-(4-γ-diäthylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat		125 - 126
2-n-Butyl-3-(4-γ-piperidinpropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid		115 - 117
2-Cyclohexyl-3-(4-γ-diäthylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat		76

#### Beispiel 5

#### Herstellung von 2-n-Butyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-dimethylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid

In einen 250-ml-Kolben, der mit einem mechanischen Rührer ausgestattet war, wurden 6,44 g (0,02 Mol) 2-n-Butyl-3-(3,5-dimethyl-4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran, 8,18 g (0,06 Mol) wasserfreies Kaliumcarbonat und 120 ml Methyläthylketon gegeben. Das Reaktionsmedium wurde 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt, und nun wurden 5,87 g (0,02 Mol) 1-Dimethylamino-3-tosyloxy-propan zugegeben. Die Mischung wurde 8 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel abgedampft und der erhaltene Rückstand mit Äther und Wasser aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und mit einer Lösung von Chlorwasserstoffsäure in Äther behandelt.

BAD ORIGINAL

Man erhielt 2,7 g 2-n-Butyl-3-(3,5-dimethyl-4- $\gamma$ -dimethylamino-propoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 125°C nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsprodukte, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

<u>Verbindung</u>	<u>Schmelzpunkt °C</u>
2-Äthyl-3-(4- $\gamma$ -dimethylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	153
2-Isopropyl-3-(4- $\gamma$ -dimethylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	156
2-n-Butyl-3-(4- $\gamma$ -dimethylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	120

#### Beispiel 6

##### Herstellung von 2-n-Butyl-3-(4- $\delta$ -di-n-propylaminobutoxy-benzoyl)-benzofuran-orolat

##### a) Herstellung von 2-n-Butyl-3-(4- $\delta$ -brombutoxy-benzoyl)-benzofuran

In einen 500-ml-Kolben, der mit einem mechanischen Rührer ausgestattet war, wurden 14,7 g (0,05 Mol) 2-n-Butyl-3-(4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran, 10,4 g (0,075 Mol) wasserfreies Kaliumcarbonat und 150 ml Dimethylformamid gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt, dann wurden 56,5 g (0,25 Mol) 1,4-Dibrombutan zugegeben. Die Mischung wurde nun 4 Stunden auf den Wasserbad erhitzt, worauf 300 ml Wasser zugegeben wurden; danach wurde die organische Phase abdekantiert. Die wässrige Phase wurde mit Äther gewaschen und die ätherische Fraktion wurde zu der organischen Phase gegeben. Die beiden gesammelten Phasen wurden mit Wasser ge-

waschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde unter Vakuum destilliert, um den Überschuß an 1,4-Dibrombutan zu entfernen, und der nun erhaltene Rückstand wurde mit Methanol gewaschen. (Die Reinigung hätte auch durch Chromatographieren des Rückstandes an einer trockenen Säule unter Verwendung von Siliziumoxyd als Adsorptionsmittel vorgenommen werden können.)

Auf diese Weise erhielt man 14,4 g 2-n-Butyl-3-(4- $\delta$ -brombutoxy-benzoyl)-benzofuran in Form eines Öls, was einer Ausbeute von 67 % entspricht.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung des entsprechenden Ausgangsprodukts, wurde die folgende Verbindung hergestellt:

2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4- $\delta$ -brombutoxy-benzoyl)-benzofuran	ölig - nicht kristallisiert
---	-----------------------------

b) Herstellung von 2-n-Butyl-3-(4- $\delta$ -di-n-propylaminobutoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat

In einem 250-ml-Kolben wurden 4,29 g (0,01 Mol) 2-n-Butyl-3-(4- $\delta$ -brombutoxy-benzoyl)-benzofuran, 3,03 g (0,03 Mol) Di-n-propylamin und 60 ml Benzol 48 Stunden lang auf 40 - 50°C erhitzt. Die sich bildende Ausfällung wurde abfiltriert und das Lösungsmittel und das überschüssige Amin wurden abgedampft. Der erhaltene Rückstand wurde mit Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und dann mit einer Lösung von Oxalsäure in Methanol behandelt.

Man erhielt 0,9 g 2-n-Butyl-3-(4- $\delta$ -di-n-propylaminobutoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat mit einem Schmelzpunkt von 102°C nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat, was einer Ausbeute von 16,5 % entspricht.

BAD ORIGINAL

Nach dem oben beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsprodukte, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

<u>Verbindung</u>	<u>Schmelzpunkt °C</u>
2-n-Butyl-3-(4- $\delta$ -piperidinbutoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	151
2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4- $\delta$ -di-n-butylaminobutoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	77
2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4- $\delta$ -di-n-propylaminobutoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	71

#### Beispiel 7

##### Herstellung von 2-Äthyl-3-(4- $\omega$ -di-n-propylaminopentyloxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat

##### a) Herstellung von 2-Äthyl-3-(4- $\omega$ -brompentyloxy-benzoyl)-benzofuran

In einen 500-ml-Kolben, der mit einem mechanischen Rührer ausgestattet war, wurden 13,3 g (0,05 Mol) 2-Äthyl-3-(4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran, 10,4 g (0,075 Mol) wasserfreies Kaliumcarbonat und 150 ml Dimethylformamid gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt, dann wurden 57,5 g (0,25 Mol) 1,5-Dibrompentan zugegeben. Die Mischung wurde 4 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt, worauf dann 300 ml Wasser zugegeben und die organische Phase abdekantiert wurde. Die wässrige Phase wurde mit Äther gewaschen und die ätherische Fraktion zu der organischen Phase gegeben. Die zwei gesammelten Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde unter Vakuum destilliert, um den Überschuß an 1,5-Dibrompentan zu entfernen, und der dabei erhaltene Rückstand wurde mit Methanol

gewaschen. (Die Reinigung hätte auch durch Chromatographieren des Rückstandes an einer trockenen Säule unter Verwendung von Siliziumoxyd als Adsorptionsmittel vorgenommen werden können.)

Man erhielt 18,5 g 2-Äthyl-3-(4- $\omega$ -brompentyloxy-benzoyl)-benzofuran in Form eines Öls, was einer Ausbeute von 90 % entspricht.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung des entsprechenden Ausgangsprodukts, wurde die folgende Verbindung hergestellt:

2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4- $\omega$ -brompentyloxy-benzoyl)-benzofuran	ölig - nicht kristallisiert
--	-----------------------------

b) Herstellung von 2-Äthyl-3-(4- $\omega$ -di-n-propylaminopentyloxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat

In einem 250-ml-Kolben wurden 4,15 g (0,01 Mol) 2-Äthyl-3-(4- $\omega$ -brom-pentyloxy-benzoyl)-benzofuran, 3,03 g (0,03 Mol) Di-n-propylamin und 60 ml Benzol 48 Stunden lang auf 40 - 50°C erhitzt. Die entstandene Ausfällung wurde abfiltriert und das Lösungsmittel und der Überschuß an Amin wurden abgedampft. Der erhaltene Rückstand wurde mit Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und dann mit einer Lösung von Oxalsäure in Methanol behandelt.

Man erhielt 0,5 g 2-Äthyl-3-(4- $\omega$ -di-n-propylaminopentyloxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat mit einem Schmelzpunkt von 151°C nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat, was einer Ausbeute von 8 % entspricht.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsprodukte, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

<u>Verbindung</u>	<u>2347196</u>	<u>Schmelzpunkt °C</u>
2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4- $\omega$ -di-n-propylaminopentyloxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat		104
2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4- $\omega$ -di-n-butylaminopentyloxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat		73

#### Beispiel 8

##### Herstellung von 2-Äthyl-3-(4- $\omega$ -di-n-propylaminohexyloxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat

##### a) Herstellung von 2-Äthyl-3-(4- $\omega$ -bromhexyloxy-benzoyl)-benzofuran

In einen 500-ml-Kolben, der mit einem mechanischen Rührer ausgestattet war, wurden 13,3 g (0,05 Mol) 2-Äthyl-3-(4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran, 10,4 g (0,075 Mol) wasserfreies Kaliumcarbonat und 150 ml Dimethylformamid gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt, und dann wurden 61 g (0,25 Mol) 1,6-Dibromhexan zugegeben. Die Mischung wurde 4 Stunden lang auf dem Wasserbad erhitzt, wonach dann 300 ml Wasser zugegeben und die organische Phase abdekantiert wurde. Die wässrige Phase wurde mit Äther gewaschen, und die ätherische Fraktion wurde zu der organischen Phase gegeben. Die zwei gesammelten Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde unter Vakuum destilliert, um den Überschuss an 1,6-Dibromhexan zu entfernen, und der nun erhaltene Rückstand wurde mit Methanol gewaschen. (Die Reinigung hätte auch durch Chromatographieren des Rückstandes an einer trockenen Säule unter Verwendung von Siliziumoxyd als Adsorptionsmittel vorgenommen werden können.)

Man erhielt 19,6 g 2-Äthyl-3-(4- $\omega$ -bromhexyloxy-benzoyl)-benzofuran in Form eines Öls, was einer Ausbeute von 91 % entspricht.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung des entsprechenden Ausgangsprodukts, wurde die folgende Verbindung hergestellt:

2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4- $\omega$ -bromhexyloxy-benzoyl)-benzofuran	ölig - nicht kristallisiert
---	-----------------------------

b) Herstellung von 2-Äthyl-3-(4- $\omega$ -di-n-propylaminohexyloxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat

In einem 250-ml-Kolben wurden 4,29 g (0,01 Mol) 2-Äthyl-3-(4- $\omega$ -bromhexyloxy-benzoyl)-benzofuran, 3,03 g (0,03 Mol) Di-n-propylamin und 60 ml Benzol 48 Stunden lang auf 40 - 50°C erhitzt. Die sich bildende Ausfällung wurde abfiltriert und das Lösungsmittel und der Aminüberschuß abgedampft. Der erhaltene Rückstand wurde mit Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und dann mit einer Lösung von Oxalsäure in Methanol behandelt. Man erhielt auf diese Weise 1 g 2-Äthyl-3-(4- $\omega$ -di-n-propylaminohexyloxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat mit einem Schmelzpunkt von 124°C (nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat), was einer Ausbeute von 18 % entspricht.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsprodukte, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

<u>Verbindung</u>	<u>Schmelzpunkt °C</u>
2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4- $\omega$ -di-n-propylaminohexyloxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	68
2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4- $\omega$ -di-n-butylaminohexyloxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	73



Beispiel 9

2347196

Herstellung von 2-n-Butyl-3-(4-γ-n-propylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 18,3 g (0,044 Mol) 2-n-Butyl-3-(4-γ-brompropoxy-benzoyl)-benzofuran, das gemäß Beispiel 3 hergestellt worden war, in 150 ml Äthanol wurden 18,3 ml (0,22 Mol) Propylamin gegeben. Die Mischung wurde 84 Stunden lang bei Zimmertemperatur umgesetzt, worauf das Reaktionsmedium zur Trockene eingedampft wurde. Dem erhaltenen öligen Rückstand wurde Wasser zugegeben, und die entstandene Mischung wurde mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, und das Hydrochlorid des erwünschten Produkts wurde durch Behandeln der ätherischen Phase mit einer Lösung von Chlorwasserstoffsäure in Äther gewonnen. Man erhielt 2,5 g 2-n-Butyl-3-(4-γ-n-propylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 119 - 121°C (nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat), was einer Ausbeute von 13 % entspricht.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsprodukte, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

<u>Verbindung</u>	<u>Schmelzpunkt °C</u>
2-n-Butyl-3-(4-γ-methylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	109 - 111
2-n-Butyl-3-(4-γ-äthylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	114,5 - 116
2-n-Butyl-3-(4-γ-n-butylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	137 - 139
2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-n-propylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid	150

2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4- $\gamma$ -n-butylamino-  
propoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid

2347196

130

2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4- $\gamma$ -isopropylamino-  
propoxy-benzoyl)-benzofuran-hydrochlorid

193

Beispiel 10

Es wurden Tabletten hergestellt, indem die folgenden Bestand-  
teile nach bekannten pharmazeutischen Verfahren granuliert  
und gepreßt wurden:

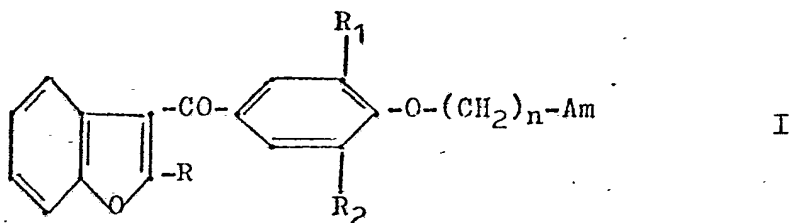
<u>Bestandteil</u>	<u>mg pro Tablette</u>	
	<u>Tablette</u> <u>von 100 mg</u>	<u>Tablette</u> <u>von 200 mg</u>
2-Cyclohexyl-3-(4- $\gamma$ -di-n-butylamino- propoxy-benzoyl)-benzofuran-oxalat	100,0	200,0
Milchzucker	100,0	125,0
Stärke	77,5	130,5
Polyvinylpyrrolidon	6,0	20,0
Alginsäure	6,0	10,0
Talkum	6,0	10,0
Kolloidales Siliziumoxyd	1,5	1,5
Magnesiumstearat	3,0	3,0
	<hr/>	<hr/>
	300,0	500,0

ORIGINAL INSPECTED

P a t e n t a n s p r ü c h e :

2347196

1. Benzofuranderivate der allgemeinen Formel:



worin R eine verzweigt- oder geradkettige Alkylgruppe mit etwa 1 - 4 Kohlenstoffatomen oder eine Cyclohexylgruppe;  $R_1$  und  $R_2$ , die gleich sind, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige Alkylgruppe mit etwa 1 - 3 Kohlenstoffatomen; Am eine Dimethylamino-, Diäthylamino-, Di-n-propylamino-, Di-n-butylamino-, Piperidin-, N-Methyl-piperazin-, N-Äthyl-piperazin-, N-n-Propyl-piperazin-, N-Phenyl-piperazin, Methyl-n-butylamino-, Äthyl-n-butylamino-, Methylamino-, Äthylamino-, n-Propylamino-, Isopropylamino- oder n-Butylamino-gruppe und n eine ganze Zahl von etwa 3 bis einschließlich 6 bedeuten;

sowie die pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze von diesen.

2. 2-Cyclohexyl-3-(4-γ-di-n-butylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran und die pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze von diesem.
3. 2-Äthyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-di-n-butylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran und die pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze von diesem.
4. 2-n-Propyl-3-(3,5-dimethyl-4-γ-di-n-butylaminopropoxy-benzoyl)-benzofuran und die pharmazeutisch verwendbaren

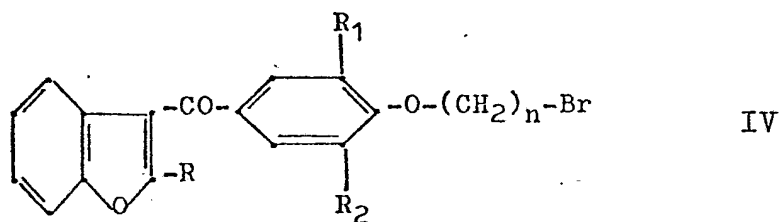
409813/1184

ORIGINAL INSPECTED

Säureadditionssalze von diesem.

2347196

5. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie als wesentlichen Wirkstoff wenigstens eines der Benzofuranderivate oder deren pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze nach Anspruch 1 in Verbindung mit einem pharmazeutischen Träger umfaßt.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Dosierungseinheit, die sich zur gewünschten Verabreichungsform eignet, vorliegt.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosierungseinheit in einer Form vorliegt, die für die orale Verabreichung geeignet ist.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 5 - 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie als wesentlichen Wirkstoff ein Benzofuranderivat oder pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz von diesem nach Anspruch 2, 3 oder 4 umfaßt.
9. Verfahren zur Herstellung eines Benzofuranderivats nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein substituiertes Bromalkoxy-benzoyl-benzofuran der allgemeinen Formel:



worin R eine verzweigt- oder geradkettige Alkylgruppe mit etwa 1 - 4 Kohlenstoffatomen oder eine Cyclohexylgruppe,  $R_1$  und  $R_2$ , die gleich sind, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige Alkylgruppe mit etwa

1 - 3 Kohlenstoffatomen und n eine ganze Zahl von etwa 3 bis einschließlich 6 bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel:

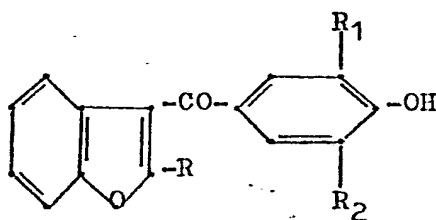
H-Am

V

worin Am eine Dimethylamino-, Diäthylamino-, Di-n-propylamino-, Di-n-butylamino-, Piperidin-, N-Methyl-piperazin-, N-Äthyl-piperazin-, N-n-Propyl-piperazin-, N-Phenyl-piperazin-, Methyl-n-butylamino-, Äthyl-n-butylamino-, Methylamino-, Äthylamino-, n-Propylamino-, Isopropylamino- oder n-Butylaminogruppe bedeutet,

kondensiert, um das erwünschte Benzofuranderivat zu erhalten, welches man gegebenenfalls mit einer geeigneten Säure umsetzen kann, um das entsprechende pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalz zu erhalten.

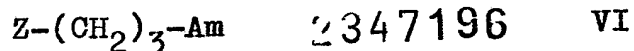
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Kondensierung in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt wird.
11. Verfahren zur Herstellung eines Benzofuranderivats nach Anspruch 1, worin n die Zahl 3 ist und Am die bereits genannte Bedeutung hat, jedoch mit Ausnahme der sekundären Aminogruppen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Alkalimetallsalz eines substituierten Benzofuranderivats der allgemeinen Formel:



II

worin R, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die bereits genannte Bedeutung haben,

mit einem Alkylaminoderivat der allgemeinen Formel:



worin Z ein Halogenatom oder eine Toxyloxygruppe und Am eine Dimethylamino-, Diäthylamino-, Di-n-propylamino-, Di-n-butylamino-, Piperidin-, N-Methyl-piperazin-, N-Äthyl-piperazin-, N-n-Propyl-piperazin-, N-Phenyl-piperazin-, Methyl-n-butylamino- oder Äthyl-n-butylaminogruppe bedeuten,

oder mit einem Säureadditionssalz von diesem kondensiert, um das erwünschte Benzofuranderivat zu erhalten, welches gegebenenfalls mit einer geeigneten Säure umgesetzt werden kann, um das entsprechende pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalz zu erhalten.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Kondensierung in einem inerten organischen Medium durchgeführt wird.
13. Verfahren nach Anspruch 11 - 12, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkalimetallsalz das Kalium- oder Natriumsalz verwendet wird.

409813/1184

ORIGINAL INSPECTED

1 - 3 Kohlenstoffatomen und n eine ganze Zahl von etwa 3 bis einschließlich 6 bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel:

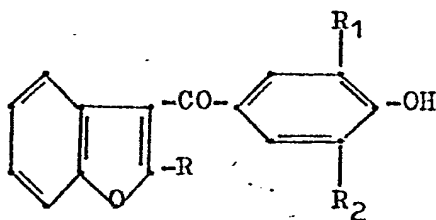
H-Am

V

worin Am eine Dimethylamino-, Diäthylamino-, Di-n-propylamino-, Di-n-butylamino-, Piperidin-, N-Methyl-piperazin-, N-Äthyl-piperazin-, N-n-Propyl-piperazin-, N-Phenyl-piperazin-, Methyl-n-butylamino-, Äthyl-n-butylamino-, Methylamino-, Äthylamino-, n-Propylamino-, Isopropylamino- oder n-Butylaminogruppe bedeutet,

kondensiert, um das erwünschte Benzofuranderivat zu erhalten, welches man gegebenenfalls mit einer geeigneten Säure umsetzen kann, um das entsprechende pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalz zu erhalten.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Kondensierung in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt wird.
11. Verfahren zur Herstellung eines Benzofuranderivats nach Anspruch 1, worin n die Zahl 3 ist und Am die bereits genannte Bedeutung hat, jedoch mit Ausnahme der sekundären Aminogruppen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Alkalimetallsalz eines substituierten Benzofuranderivats der allgemeinen Formel:



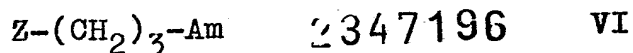
II

worin R, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die bereits genannte Bedeutung haben,

409813/1184

ORIGINAL INSPECTED

mit einem Alkylaminoderivat der allgemeinen Formel:



worin Z ein Halogenatom oder eine Toxyloxygruppe und Am eine Dimethylamino-, Diäthylamino-, Di-n-propylamino-, Di-n-butylamino-, Piperidin-, N-Methyl-piperazin-, N-Äthyl-piperazin-, N-n-Propyl-piperazin-, N-Phenyl-piperazin-, Methyl-n-butylamino- oder Äthyl-n-butylaminogruppe bedeuten,

oder mit einem Säureadditionssalz von diesem kondensiert, um das erwünschte Benzofuranderivat zu erhalten, welches gegebenenfalls mit einer geeigneten Säure umgesetzt werden kann, um das entsprechende pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalz zu erhalten.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Kondensierung in einem inerten organischen Medium durchgeführt wird.
13. Verfahren nach Anspruch 11 - 12, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkalimetallsalz das Kalium- oder Natriumsalz verwendet wird.